

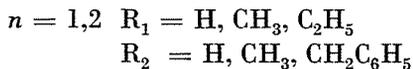
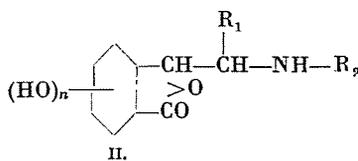
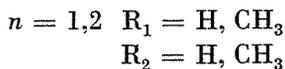
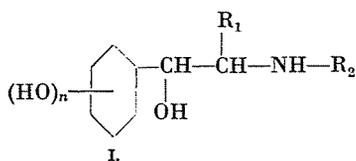
SYNTHESE VON NEUEN, PHARMAKOLOGISCH WIRKSAMEN 1-AMINO-1-(3-PHTHALIDYL)-ALKANEN

D. BEKE und Cs. SZÁNTAY

Institut für Organische Chemie an der Technischen Universität, Budapest

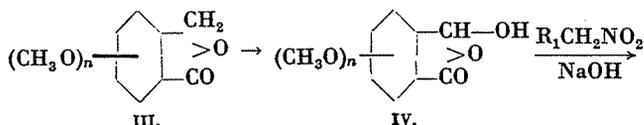
(Eingegangen am 17. Oktober 1957)

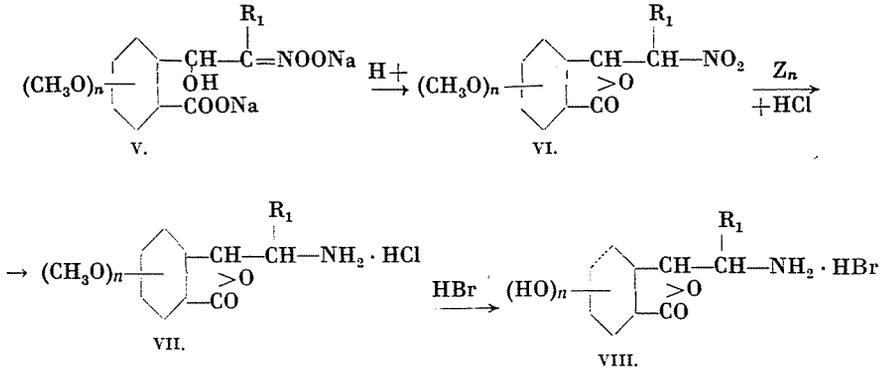
Unter den in der Medizin verwendeten sympathomimetischen Aminen nehmen die im aromatischen Kern durch Hydroxylgruppen substituierten β -Phenylalkanolamine (Adrenalin, Noradrenalin, Sympatol, Corbasil usw. [I]) einen wichtigen Platz ein. Für das Studium des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung stellten wir einige 1-Amino-1-(3-phthalidyl)-alkane (II) dar, die eigentlich als durch die in den aromatischen Ring eingeführte Carboxylgruppe veresterte Derivate obiger β -Phenylalkanolamine angesehen werden können.



ULLYOT und Mitarbeiter haben schon früher einige 1-Amino-1-(3-phthalidyl)-alkane dargestellt, die aber am aromatischen Ring keine Hydroxylgruppen trugen, und bei einigen von diesen eine analgetische Wirkung festgestellt [1-3].

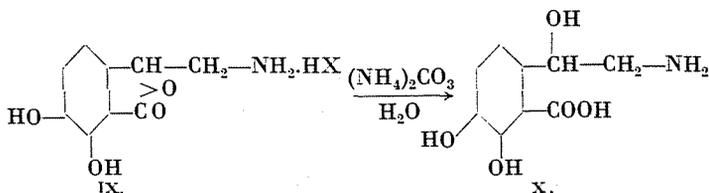
Die von uns dargestellten, phenolische Hydroxylgruppen tragenden neuen Derivate zeichnen sich bei minimaler Toxizität durch eine interessante und neuartige pharmakologische Wirkung aus. Die Darstellung der Verbindungen erfolgte gemäß untenstehenden Schemas :





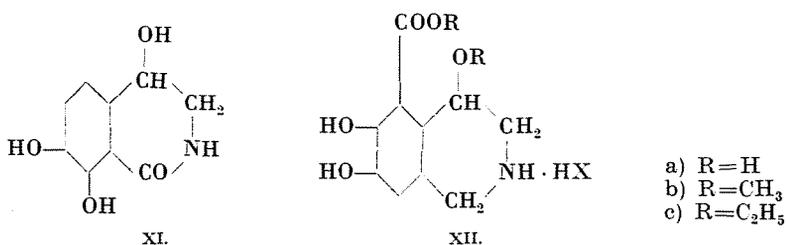
Die Phthalaldehydsäure-Zwischenprodukte (IV) wurden mit Ausnahme der Opiansäure — welche durch Salpetersäureoxydation des Narcotins gewonnen wurde [4] — nach der Methode von BLAIR und Mitarbeitern [5] durch Bromieren der entsprechenden Phthalide mittels N-Bromsuccinimid und nachfolgender Hydrolyse dargestellt. Die aus den Phthalaldehydsäuren bei der Einwirkung von Nitroalkanen in Gegenwart von Lauge in der Kälte entstehenden Nitroalkohole (V) wandelten sich nach dem Ansäuern beim Erwärmen unter Wasserabspaltung und Ringschluß in 1-Nitro-1-(3-phthalidyl)-alkane (VI) um; diese reduzierten wir mittels Zink + Salzsäure [6] zu den entsprechenden Aminoverbindungen (VII). Die Spaltung der Methoxylgruppen erfolgte durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure; im Falle der N-substituierten Derivate alkylierten bzw. aralkylierten wir die Aminogruppe vor der Demethylierung mit Bromwasserstoffsäure.

Sowohl in chemischer als auch in pharmakologischer Hinsicht wurde das 1-Amino-1-(6,7-dihydroxy-3-phthalidyl)-methan (IX) am gründlichsten studiert. Bei der Neutralisation der wässrigen Lösung seiner Salze mittels Ammoniumcarbonat ist die CO_2 -Entwicklung in wenigen Minuten beendet; bei längerem Stehen scheidet sich die durch Aufspaltung des Laktonringes entstehende Aminohydroxysäure X ab, welche, in unreinem Zustand durch den CURTIUSschen Abbau des Meconinessigsäureazids schon von EDWARDS [7] dargestellt wurde. Die durch ihn irrümlicherweise als salzsaures Salz der Amino-hydroxysäure beschriebene Substanz ist in Wirklichkeit das Hydrochlorid von IX, was wir durch Wiederholung seiner Versuche einwandfrei feststellen konnten.



Wurde die Freisetzung aus den Salzen statt mit $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ mittels konz. wässrigen Ammoniaks in der Wärme oder mittels Natriummethylat in methylalkoholischer Suspension durchgeführt, entstand infolge einer von SZÉKI [8] beobachteten und von WILSON und Mitarbeitern [9] aufgeklärten $\text{O} \rightarrow \text{N}$ Acylwanderung 4,7,8-Trihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolon (XI); letztere Verbindung kann durch Einwirkung von Säuren infolge einer in entgegengesetzter Richtung verlaufenden Acylwanderung wieder in Salze von IX umgewandelt werden.

Beim Stehenlassen einer wässrigen Lösung des bromwasserstoffsäuren Salzes in der Kälte mit der äquivalenten Menge von Formaldehyd entstand nach 6 bis 7 Tagen die 4,6,7-Trihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-carbonsäure (XIIa); der langsame Verlauf der PICTET—SPENGLER-Reaktion läßt sich dadurch erklären, daß die Gleichgewichtskonzentration der zur Ringbildung fähigen Aminohydroxysäure sehr gering ist. XIIa läßt sich durch abs. methyl- bzw. äthylalkoholische Salzsäure in den entsprechenden Esteräther (XIIb und c) umwandeln.



Nach den Untersuchungen von DIRNER [10] besitzt das 1-Amino-1-(6,7-dihydroxy-3-phthalidyl)-methan eine sehr geringe Toxizität. Seine letale Dosis bei Katzen beträgt etwa 400 mg/kg. In Dosen von einigen Zehnteln mg/kg wirkt es blutdrucksenkend, in Dosen von einigen mg/kg dagegen blutdruckerhöhend. Diese Wirkungen können weder durch Atropin oder Durchschneiden des Vagus noch durch Adrenalektomie oder Decapitation beeinträchtigt werden. Die Substanz verfügt über zahlreiche — mittels Dihydroergotamin aufhebbare — sympathicomimetische Wirkungen, dagegen hemmt Atropin ihre auf cholinerge Angriffspunkte hinweisenden Wirkungen nicht. Sie verstärkt und verlängert die Wirkung des Adrenalins, zeigt aber andererseits keine Histamin freisetzende, spasmolytische, lokalnarkotische oder Antihistamin-Wirkungen. Ihre auf die Membrana nictitans ausgeübte sowie den Blutkreislauf in der Retina verbessernde und eventuell auch in therapeutischer Hinsicht vielversprechende Wirkung weist auf einen ganglionären Angriffspunkt hin.

Versuche

A) *Phthalaldehydsäuren* (IV)*2-Formyl-5-methoxy-benzoesäure*

Man erhitzt 6,9 g 6-Methoxyphthalid [11] in einem Gemisch von je 120 ml Benzol und über P_2O_5 getrocknetem Tetrachlormethan mit 8 g N-Bromsuccinimid. Innerhalb von 30 Minuten erfolgt vollständige Lösung der Substanz und in weiteren 15 Minuten entfärbt sich die Lösung völlig. Nach Abkühlung filtriert man vom abgeschiedenen Succinimid ab, dampft das Filtrat zur Trockene ein, digeriert den Rückstand 2 Stunden lang mit 200 ml Wasser im Wasserbad, entfärbt mit Tierkohle und filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich 5,4 g (72%) der bei 144° C schmelzenden Säure ab.

Auf ähnliche Art stellt man auch die 2-Formyl-4-methoxy- sowie die 2-Formyl-4,5-dimethoxy-benzoesäure aus 5-Methoxy- bzw. 5,6-Dimethoxyphthalid (Metameconin) dar. Das 5-Methoxyphthalid wird nach der Vorschrift von VÈNE und TIROUFLET [12], das Metameconin nach der Vorschrift von EDWARDS und Mitarbeitern [13] und die Opiansäure durch Salpetersäureoxydation des Narcotins [4] gewonnen.

B) *1-Nitro-1-(3-phthalidyl)-alkane* (VI)*1-Nitro-1-(6,7-dimethoxy-3-phthalidyl)-methan* (*Nitromethylmeconin*) [14, 15]

Man suspendiert 21 g Opiansäure in 100 ml 95%igem Alkohol, versetzt mit 6,7 g Nitromethan und kühlt auf $-5^{\circ}C$ ab. Unter intensivem Rühren tropft man nun eine Lösung von 14,6 g KOH in 40 ml 50%igem Alkohol hinzu und hält dabei das Reaktionsgemisch bei einer Temperatur zwischen -5 und $0^{\circ}C$. Die Opiansäure geht in Lösung, bald darauf aber macht sich erneut eine Abscheidung bemerkbar. Nach Hinzugabe von 10 ml Wasser rührt man das Reaktionsgemisch noch weitere 20 Minuten bei $-5^{\circ}C$, säuert dann mittels 10%iger Salzsäure an, erwärmt langsam auf $80^{\circ}C$ und hält das Gemisch 30 Minuten lang bei dieser Temperatur. Während des Erwärmens beobachtet man eine ergiebige kristallinische Abscheidung. Nach dem Abkühlen läßt man über Nacht im Eisschrank stehen, filtriert sodann das abgeschiedene Nitromethylmeconin. Ausbeute: 25 g (97%), Schmp.: $166^{\circ}C$.

Ebenso wurden aus den entsprechenden Phthalaldehydsäuren folgende Derivate dargestellt:

1-Nitro-1-(5,6-dimethoxy-3-phthalidyl)-methan

Weißer, kristalliner Stoff, Ausbeute: 90%. Beim Kristallisieren aus Aceton + Wasser in der Kälte scheidet er sich in Form von bei 149—150° C schmelzenden weißen Kristallen ab, die sich beim Erwärmen auf 140° C ohne Gewichtsverlust in plättchenförmige Kristalle umwandeln, die bei 167—168° C schmelzen; beim Umkristallisieren liefern letztere erneut die niedrigschmelzende Form.

Analyse: $C_{11}H_{11}O_6N$ (253,20)

berechnet: C: 52,22 H: 4,38 N: 5,54%

gefunden: C: 52,40 H: 4,39 N: 5,35%

1-Nitro-1-(6-methoxy-3-phthalidyl)-methan

Ausbeute: 85%. Weißer, bei 145—146° C schmelzender kristallinischer Stoff.

Analyse: $C_{10}H_9O_5N$ (223,17)

berechnet: C: 53,80 H: 4,06 N: 6,27

gefunden: C: 53,75 H: 4,00 N: 6,25

1-Nitro-1-(5-methoxy-3-phthalidyl)-methan

Ausbeute: 83%. Weißer, bei 170—171° C schmelzender kristallinischer Stoff.

Analyse: $C_{10}H_9O_5N$ (223,17)

berechnet: C: 53,80 H: 4,06 N: 6,27

gefunden: C: 53,69 H: 3,93 N: 6,44

1-Nitro-1-(6,7-dimethoxy-3-phthalidyl)-äthan

Man löst 4,8 g 90%ige KOH in 100 ml Methanol, gibt unter Kühlung 15 g Opiansäure, hernach die Lösung von weiteren 4,8 g KOH in 5 ml Wasser, tropft sodann bei 0° C 5,9 ml Nitroäthan hinzu. Man rührt 3 Stunden lang, säuert mittels 5*n* Salzsäure auf ein pH von 2 an und filtriert die abgeschiedene, nicht umgesetzte Opiansäure sofort ab. Das Filtrat wird bis zur beginnenden Trübung im Vakuum eingedampft und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Es scheiden sich 10 g (55%) eines kristallinen Stoffes ab, Schmp.: 65—85° C.

Analyse: $C_{12}H_{13}O_6N$ (267,22)

berechnet: C: 53,93 H: 4,90 N: 5,24

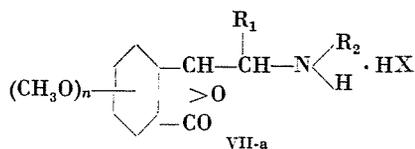
gefunden: C: 53,73 H: 4,83 N: 5,03

Das 1-Nitro-1-(6,7-dimethoxy-3-phthalidyl)-propan wurde nach der Vorschrift von WILSON und Mitarbeitern [3] dargestellt.

C) 1-Amino-1-(alkoxy-3-phthalidyl)-alkane (VII)

Die Amino-alkoxy-3-phthalidyl-alkane wurden durch Reduktion der entsprechenden Nitroderivate mittels $Zn + HCl$ dargestellt. Auf diese Weise stellten DEY und SRINIVASAN [6] das Hydrochlorid des 1-Amino-1-(6,7-dimethoxyphthalidyl)-methans dar. Die Methode dieser Forscher wurde insofern verändert, als wir das Zinkchlorid-Doppelsalz des entstandenenamins nicht isolierten, sondern in die salzsaure Lösung unter Kühlung gas-

Tabelle 1



	R ₁	R ₂	Schmp C°	Formel	M. Gew.	Ber./Gef.		
						C	H	N
1. 5-Methoxy	H	H	178—80*	$C_{10}H_{12}O_3NCl$	229,66	52,31 52,51	5,27 5,32	6,09 5,82
2. 6-Methoxy	H	H	284—5	$C_{10}H_{12}O_3NCl$	229,66	52,31 52,28	5,27 5,24	6,09 6,15
3. 6-Methoxy	H	CH ₃	224—5	$C_{11}H_{14}O_3NJ$	335,14	39,42 39,29	4,21 4,06	4,18 4,15
4. 5,6-Dimethoxy	H	H	272—3	$C_{11}H_{14}O_4NCl$	259,68	50,87 50,71	5,43 5,61	5,40 5,59
5. 6,7-Dimethoxy ⁶	H	H		$C_{11}H_{14}O_4NCl$				
6. 6,7-Dimethoxy ⁷	H	CH ₃		$C_{12}H_{16}O_4NJ$				
7. 6,7-Dimethoxy	H	CH ₂ C ₆ H ₅	240—1	$C_{18}H_{20}O_4NCl$	349,48	61,80 61,20	5,76 5,86	4,00 4,10
8. 6,7-Dimethoxy	CH ₃	H	260—1	$C_{12}H_{16}O_4NCl$	273,72	52,65 52,43	5,89 5,66	5,12 5,20
9. 6,7-Dimethoxy ³	C ₂ H ₅	H		$C_{13}H_{18}O_4NCl$				

* Stark hygroskopisch

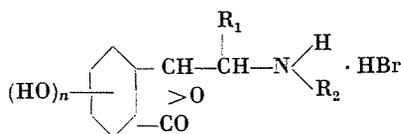
förmiges Ammoniak leiteten. Die weitere Aufarbeitung erfolgte nach obiger Methode. Die Ausbeuten betragen 75—87%.

Das 1-Methylamino-1-(6,7-dimethoxy-3-phthalidyl)-methan wurde in Form seines jodwasserstoffsäuren Salzes mittels der DECKERSchen Methylierung des primären Amins durch EDWARDS [7] dargestellt. In Analogie dazu wurde das Hydrojodid des 1-Methylamino-(6-methoxyphthalidyl)-methans gewonnen. Das dabei als intermediäres Produkt auftretende Benzalderivat schmilzt bei 120—121° C ($C_{17}H_{15}O_3N = 281,29$. Berechnet N : 4,98, gefunden N : 4,85).

Das 1-Amino-1-(6,7-dimethoxy-3-phthalidyl)-propan-hydrochlorid wurde von WILSON und Mitarbeitern [3] durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Nitroverbindung unter Druck dargestellt.

Das 1-Benzylamino-1-(6,7-dimethoxyphthalidyl)-methan stellten wir durch katalytische Reduktion des N-Benzalderivates [7] in Essigester bei gewöhnlichem Druck in Gegenwart von Palladium-Tierkohle in einer Ausbeute von 98% dar.

Tabelle 2



VIIIa

	R ₁	R ₂	Schmp. C°	Formel	M. Gew.	Ber./Gef.		
						C	H	N
1. 5-Hydroxy ...	H	H	293—4	C ₉ H ₁₀ O ₃ NBr	260,09	41,56 41,40	3,88 3,68	5,39 5,29
2. 6-Hydroxy ...	H	H	274—5	C ₉ H ₁₀ O ₃ NBr	260,09	41,56 41,46	3,88 4,03	5,39 5,38
3. 6-Hydroxy ...	H	CH ₃	240—1	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ NBr	274,11	43,82 44,10	4,41 4,61	5,11 5,35
4. 5,6-Dihydroxy	H	H	276—7	C ₉ H ₁₀ O ₄ NBr	276,1	39,15 38,97	3,65 3,56	5,07 5,06
5. 6,7-Dihydroxy	H	H	290—2	C ₉ H ₁₀ O ₄ NBr	276,1	39,15 38,98	3,65 3,64	5,07 4,89
6. 6,7-Dyhydroxy	H	CH ₃	244—6	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ NBr	290,12	41,40 41,25	4,17 4,20	4,83 4,64
7. 6,7-Dihydroxy	H	CH ₂ C ₆ H ₅	249—50	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ NBr	366,21	52,47 52,31	4,40 4,42	3,83 3,78
8. 6,7-Dihydroxy	CH ₃	H	275—80	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ NBr	290,12	41,40 41,20	4,17 4,06	4,83 4,75
9. 6,7-Dihydroxy	C ₂ H ₅	H	292—4	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ NBr	304,14	43,44 43,22	4,64 4,61	4,61 4,51

D) 1-Amino-1-(hydroxyphthalidyl)-alkane (VIII)

Das bromwasserstoffsäure Salz der 1-Amino-1-(hydroxy-3-phthalidyl)-alkane wird aus dem Hydrochlorid der entsprechenden 1-Amino-1-(alkoxy-3-phthalidyl)-alkane durch 90minütiges Kochen mit der achtfachen Menge 45%iger Bromwasserstoffsäure dargestellt. Die beim Abkühlen sich abscheidende Substanz wird mittels Alkohol säurefrei gewaschen und nötigenfalls aus wässriger Bromwasserstoffsäure kristallisiert. Ausbeuten: 85—98%.

Die bei der DECKERSchen Methylierung gewonnenen jodwasserstoffsäuren Salze wurden zuerst in die freien Aminooxysäuren umgewandelt und dann mit 45%iger Bromwasserstoffsäure gekocht.

E) β -(3,4-Dihydroxy-2-carboxyphenyl)- β -hydroxyäthylamin (X)

Man löst 1 g 1-Amino-1-(6,7-dihydroxy-3-phthalidyl)-methan-HBr in 5 ml Wasser und neutralisiert mittels $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, wobei eine lebhaft Gasentwicklung zu bemerken ist. Danach beginnt eine langsame Kristallabscheidung. Man läßt über Nacht stehen und filtriert. Ausbeute: 0,8 g, bei 153—154° C schmelzende Amino-hydroxysäure.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$ 213,18

berechnet: C 50,70 H 5,20 N 6,57

gefunden: C 50,90 H 5,08 N 6,51

Im Hinblick darauf, daß der Schmelzpunkt der gewonnenen Amino-hydroxysäure um 14—16° C höher liegt als der der von EDWARDS [7] beschriebenen Substanz (Schmp.: 138—140° C), stellten wir sie auch auf die von ihm angegebene Weise aus Meconinessigsäureazid durch CURTIUSSchen Abbau dar. Das als intermediäres Produkt erhaltene *Hydrochlorid des 1-Amino-1-(6,7-dihydroxy-3-phthalidyl)-methans* schmilzt unter Zersetzung bei 300—301° C im Gegensatz zum Literaturschmelzpunkt [7] von 262—265° C.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4\text{NCl}$ 231,62

berechnet: C 46,67 H 4,35 N 6,05

gefunden: C 46,60 H 4,19 N 6,15

Durch Behandlung des so erhaltenen Hydrochlorids mit $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ erhielten wir eine mit der oben dargestellten Amino-hydroxysäure identische Substanz.

4,7,8-Trihydroxy-tetrahydro-isochinolon-1 (XI)

a) 1 g 1-Amino-1-(6,7-dihydroxy-3-phthalidyl)-methan. HBr werden in 10 ml heißem Wasser gelöst und mittels konz. Ammoniumhydroxyd alkalisch gemacht. Nach dem Abkühlen filtriert man die abgeschiedene Substanz. Ausbeute 0,73 g (80%) einer bei 206—207° C schmelzenden Verbindung, die bei der Einwirkung von Bromwasserstoffsäure die Ausgangssubstanz zurückbildet.

Analyse : $C_9H_9O_4N$ 195,16

berechnet : C 55,40 H 4,65 N 7,18

gefunden : C 55,10 H 4,64 N 7,20

b) Man kocht 1 g β -(3,4-Dihydroxy-2-carboxyphenyl)- β -hydroxy-äthylamin mit 10 ml abs. Methanol und 2 ml n/10 methanolischem $NaOCH_3$ 10 Minuten lang und filtriert nach dem Abkühlen. Man erhält 0,9 g (97%) einer mit der unter a) gewonnenen identischen Substanz.

c) Man suspendiert 1 g β -(3,4-Dihydroxy-2-carboxyphenyl)-8-hydroxy-äthylamin in 30 ml Toluol und kocht eine Stunde. Nach dem Abkühlen gewinnt man 0,9 g (97%) einer mit der unter a) erhaltenen identischen Substanz.

F) 4,6,7-Trihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-5-carbonsäure-HBr (XIIa)

Man löst 3 g 1-Amino-1-(6,7-dihydroxy-3-phthalidyl)-methan-HBr in 30 ml Wasser, fügt 1 ml 34%ige Formaldehydlösung hinzu und läßt eine Woche bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren aus Wasser erhält man 2,4 g (72%) eines sich bei 189—190° C zersetzenden Isochinolinderivates.

Analyse : $C_{10}H_{12}O_5NBr$ 306,12

berechnet : C 39,25 H 3,95 N 4,57

gefunden : C 39,53 H 4,05 N 4,36

4-Methoxy-6,7-dihydroxy-5-carbomethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-HCl

(XIIb)

Man rührt 0,5 g fein gepulvertes 4,6,7-Trihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-5-carbonsäure-HBr mit 10 ml 15%iger abs. methanolischer Salzsäure 6 Tage lang bei Zimmertemperatur, filtriert von dem wenig Ungelösten ab und verdünnt mit abs. Äther. Ausbeute : 0,45 g (95%) einer bei 181° C unter Zersetzung schmelzenden, weißen, kristallinen Substanz.

Analyse : $C_{12}H_{16}O_5NCl$ 289,71

berechnet : C 49,74 H 5,58 N 4,84

gefunden : C 49,89 H 5,38 N 4,98

Analog wurde das *4-Äthoxy-6,7-dihydroxy-5-carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-HCl* (XIIc) dargestellt.

Ausbeute : 0,46 g (95%) einer bei 171—172° C unter Zersetzung schmelzenden, weißen kristallinen Substanz.

Analyse : $C_{14}H_{20}O_5NCl$ 317,76

berechnet : C 52,91 H 6,34 N 4,41

gefunden : C 52,84 H 6,32 N 4,59

Wir danken Prof. Dr. ZOLTÁN DIRNER für die pharmakologischen Untersuchungen, Frl. ILONA BATTÁ für die Ausführung der Mikroanalysen und Herrn JÁNOS ROHÁLY für seine wertvolle Hilfe bei der Ausführung der Versuche.

Zusammenfassung

Verfasser haben von — im aromatischen Kern durch Alkoxygruppen substituierten — Phthalaldehydsäuren ausgehend unter Einwirkung von Nitroparaffinen, nachfolgender Reduktion und Spaltung der Alkoxygruppen eine Reihe bisher unbekannter 1-Amino-1-(3-phthalylidyl)-alkane dargestellt, welche sich — eventuell nach Alkylierung oder Aralkylierung der Aminogruppe — bei minimaler Toxizität durch eine interessante, neuartige pharmakologische Wirkung auszeichnen.

Literatur

1. ULLYOT, G. E.—STEHLE, J. J.—ZIRKLE, CH. L.—SHRINER, R. L.—WOLF, F. J. : J. Org. Chem. **10**, 429 (1945).
2. ULLYOT, G. E.—TAYLOR, H. W.—DAWSON, N. : J. Amer. Chem. Soc. **70**, 542 (1948).
3. WILSON, J. W.—ZIRKLE, CH. L.—ANDERSON, E. L.—STEHLE, J. J.—ULLYOT, G. E. : J. Org. Chem. **16**, 792 (1951).
4. BEKE, D.—HARSÁNYI, K.—BÁRCZAI, M.—PONGOR, G.—SZÁNTAY, Cs. : Vegyipari Kutató Intézetek Közleményei IV. 27 (1954).
5. BLAIR, J.—LOGAN, W. R.—NEWBOLD, G. T. : Soc. **1956**, 2445.
6. DEY, B. B.—SRINIVASAN, T. K. : Arch. Pharm. **275**, 397 (1937).
7. EDWARDS, G. A. : Soc. **1926**, 746.
8. SZÉKI, T. : Magy. Gyógysz. Társ. Ért. **13**, 680 (1937).
9. WILSON, J. W.—ANDERSON, E. L.—ULLYOT, G. E. : J. Org. Chem. **16**, 800 (1951).
10. DIRNER, Z. : Kísérletes Orvostudomány 1957, 361.
11. CHAKRAVARTI, S. N.—PERKIN, W. H. : Soc. **1929**, 196.
12. VÈNE, J.—TIROUFLET, J. : Compt. rend. **232**, 2328 (1951).
13. EDWARDS, G. A.—PERKIN, W. H.—STOYLE, F. W. : Soc. **1925**, 195.
14. FREUNDLER, P. : Bull. soc. chim. France (4) **15**, 465 (1914).
15. RODIONOW, W. M.—KAGAN, S. : Ber. **57**, 1442 (1924).

DR. D. BEKE }
Cs. SZÁNTAY } Budapest XI. Budafoki út 4—6.